

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-298783
 (43)Date of publication of application : 25.10.1994

(51)Int.Cl. C07H 1/00
 C07H 3/04
 C07H 15/18
 C07H 15/203
 C07H 15/207
 C07J 9/00

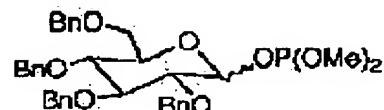
(21)Application number : 05-073738 (71)Applicant : MITSUI TOATSU CHEM INC
 (22)Date of filing : 31.03.1993 OZAKI SHOICHIRO
 (72)Inventor : OZAKI SHOICHIRO
 WATANABE YUTAKA
 AWAYA AKIRA

(54) NEW PROCESS FOR PRODUCING GLYCOSIDE

(57)Abstract:

PURPOSE: To carry out a glycosylation process useful for the production of a sugar derivative (intermediate) having excellent physiological activity and surface activity in high efficiency and yield by using a glycosylphosphorous acid ester as a sugar donor.

CONSTITUTION: Glycosylation reaction is carried out by using a 1-glycosylphosphorous acid ester such as the compound of formula (Bn is benzyl) as a sugar donor.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of

rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-298783

(43)公開日 平成6年(1994)10月25日

(51)Int.Cl.⁵ 識別記号 庁内整理番号 F I 技術表示箇所
C 07 H 1/00
3/04
15/18
15/203
15/207

審査請求 未請求 請求項の数1 O.L (全12頁) 最終頁に統く

(21)出願番号	特願平5-73738	(71)出願人 000003126 三井東圧化学株式会社 東京都千代田区霞が関三丁目2番5号
(22)出願日	平成5年(1993)3月31日	(71)出願人 000235749 尾崎 庄一郎 愛媛県松山市高浜町1丁目乙60-397
特許法第30条第1項適用申請有り 平成4年10月1日、 佐賀大学理工学部発行の「日本化学会九州支部・同中国 四国支部合同大会講演予稿集」に発表		(72)発明者 尾崎 庄一郎 愛媛県松山市高浜町1丁目乙60番地397 (72)発明者 渡辺 裕 愛媛県松山市東長戸4-3-1 (72)発明者 粟屋 昭 神奈川県横浜市戸塚区矢部町1541番地 (74)代理人 弁理士 若林 忠

(54)【発明の名称】 新規なグリコシドの製造法

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 必要なグリコシドを簡便に高い収率で製造するグリコシル化法の提供。

【構成】 糖供与体として1-グリコシル亜リン酸エヌテルを用いるグリコシル化法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 1-グリコシル亜リン酸エステルを糖供与体として用いることを特徴とする新規なグリコシル化法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は各種の生理活性あるいは界面活性を有することで有用な新規な糖誘導体、またはそれの中間体を製造するにあたって、1-グリコシル亜リン酸エステルを糖供与体として用いる新規なグリコシル化法に関する。

【0002】

【従来の技術】 天然に広く存在するオリゴ糖、多糖などの糖類、下等動物から高等動物の細胞表層に存在する糖タンパク質や糖脂質などの複合多糖あるいは天然由来の心臓葉、肝臓葉、抗潰瘍剤、抗癌剤、様々な生理活性を持つ糖質を含む配糖体医薬など、糖類含有物質（グリコシド）は数限りない。これら糖類を純化学合成的に製造することは至難のわざではあるが、天然の糖類やそのアナローグ、あるいは糖類と非糖類との結合したモデル化合物が、糖質合成の研究者によって多面的に検討されてきた。官能基を含む側鎖により修飾された糖類（修飾部分をアグリコン基などという）、糖類を含む有機化合物、複数の糖質の連結した糖鎖化合物などを合成する際のグリコシル化反応（グリコシル化法）（glycosylation）は大きな課題である。

【0003】 グリコシル化反応の成否は、糖類の種類に大きく左右される上に、糖供与体の保護基および脱離基、そしてその位置選択性、また受容体水酸基を有するアルコール類のその水酸基の求核性、さらに反応活性化剤、触媒、溶媒、反応温度等の反応条件、要素が複合的に絡むといわれ、一筋縄ではいかない。これら反応要素のうち、糖供与体としてこれまで、フッ化グリコシル、糖のトリクロロアセトイミダート、チオグリコシドなどが用いられてきた。

【0004】 最近では、グリコシル化法の成否は、脱離基の選択によるものとの考え方が出ており、リン原子を含む官能基を糖類に導入することが行われている。たとえば5価のリン酸エステル化合物を用いたS. Hashimoto et al. の報告 (Tetrahedron Lett., 33, 3523(1992)) などがある。これら報告にはジフェニルホスファート、ジフェニルホスフィンイミダート、あるいはホスホロジアミドイミドチオアートを脱離基として含む糖供与体をベースにしたグリコシル化法が開示されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 このグリコシル化法は、以前のグリコシル化法をかなり改善した方法として優れたものであるが、更に優れたグリコシル化法の開発が待たれている。本発明は、各種の生理活性あるいは界面活性を有することで有用な新規な糖誘導体、またはそ

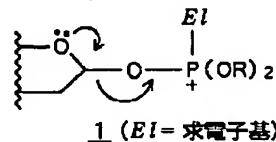
れらの中間体さらにそれらのモデル化合物を製造するにあたって、新たな糖供与体を用いる新規なグリコシル化法を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、先に亜リン酸エステル（ホスファイト）の1H-テトラゾール触媒下のトランスエステル化反応を行った際、ホスホニウム塩とさらにそれから生成するホスホランが活性中間体として形成されることを見出した (Y. Watanabe, S. Maehara and S. Ozaki, J. chem. Soc., Perkin Trans., 1, 1879(1992))、そしてこの種の触媒作用がグリコシル化法の糖供与基の活性化に用いうると想到した。即ち糖のホスホニウム塩を中間体として形成させ、5価のリン酸エステルへの変換を反応の推進力にすれば強力な糖供与体となりうるので、優れた脱離基を有する1のような活性中間体であるホスホニオオキシ体が環内酸素原子の助けにより、

【0007】

【化1】



アルブゾフ (Arbuzov) 型分解 (Fragmentation) を惹起し、アルコール類と糖供与体とによりグリコシドを形成することが予測された。

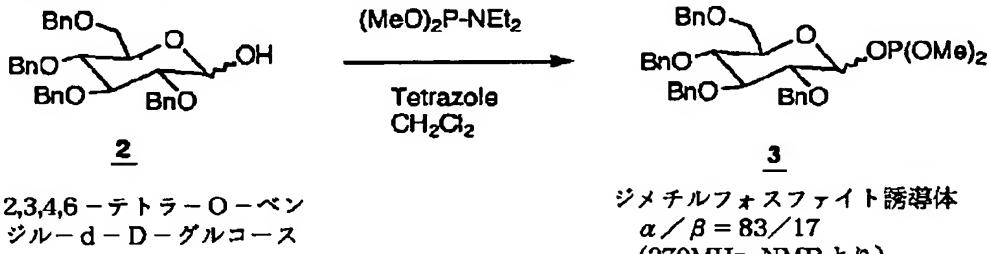
【0008】 本発明者はこのような知見と考察とから、鋭意研究を進め、1-グリコシル-亜リン酸エステル（ホスファイト）を糖供与体として用いる新規なグリコシル化法が優れたグリコシル化法であることを実証し、本発明を完成させるに至った。

【0009】 即ち本発明における糖供与体として、1-ヒドロキシテトラ-O-ベンジルグリコース2にテトラゾール存在下、ジメチルホスホロアミダイトをジクロロメタン溶媒中に作用させ、定量的に合成したグルコースのジメチルホスファイト誘導体3などを用いることができる。同様に、同じ反応によってマンノースのジメチルホスファイト、ガラクトースのジメチルホスファイト、ラクトースのジメチルホスファイト、アロースのジメチルホスファイト、フルクトースのジメチルホスファイト、マンニトールのジメチルホスファイト、フコースのジメチルホスファイト、キシロースのジメチルホスファイト、リボースのジメチルホスファイト、アラビノースのジメチルホスファイト、またこれら糖類のアンヒドロ型糖のジメチルホスファイト、さらにシアル酸のジメチルホスファイトなどを用いることができる。またリン酸エステルのメチル基をエチル基、ベンジル基などにかえた化合物を用いることができる。

【0010】 ついでこれら糖供与体を受容体水酸基を有

する、アグリコン基である水酸化化合物、第2の糖類などを含むアルコール類と反応させ、グリコシリ化反応を行なう際に、ヨウ素(I₂)、トリメチルシリルトリフラーート(Me₃SiOSO₂CF₃、Me₃SiOTf、TMSOTf)、CH₃OSO₂CF₃(MeOTf)、NIS : TfOH、ZnCl₂、ZnCl₂ / AgClO₄、ZnBr₂、ZnI₂、BiCl₃、BiCl₃ / AgClO₄、BiBr₃、CuCl₂、Cu(OTf)₂、SbCl₃、TeCl₄などを反応活性化剤として用いる。

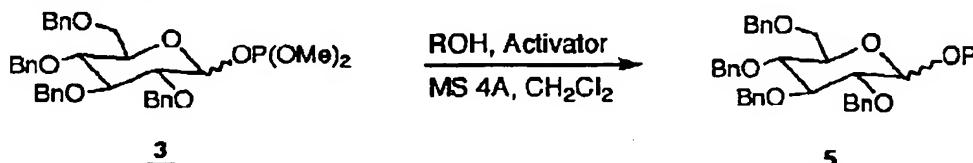
【0011】一方、アルコール類、アグリコン基、糖類としては、各種の1級、2級(シクロヘキサンオール、コレスタンオールなども含まれる)、3級アルコール類、フェノール性アルコール、二炭糖、三炭糖、四炭糖、五炭糖、六炭糖、七炭糖、オリゴ糖、多糖、イノシトール誘導体、アミノ糖、硫酸糖、各種の抗生物質のアグリコン部分などを使用することができる。溶媒はジクロロメタンの他に、エチルエーテル、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフランなどを用いることができる。反応温度は-70℃付近から0℃以下また0℃から40℃位までが採用されて良いが、好ましくは常温で反応を行*



化合物2 (31.3mg, 0.058mmol) に窒素雰囲気下、無水ジクロロメタン1mlを加えさらに、テトラゾール(6.1mg, 0.087mmol)とジメチルホスホロアミダイト(12.4μl, 0.075mmol)を加えて、室温で1時間攪拌する。反応系に水を入れ、ジエチルエーテルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濃縮することにより化合物3を定量的に得た。

3 R_f 値 0.5 (酢酸エチル:ヘキサン = 1:5)

¹H-NMR (CDCl₃, 270MHz) δ = 3.50(3H, d, J_{p-OCH₃} = 6.7Hz, α-OCH₃)、3.54(3H, d, J_{p-OCH₃} = 6.7Hz, α-OCH₃)、3.55(3H, d, J_{p-OCH₃} = 2.8Hz, β-OCH₃)、3.58(3H, d, J_{p-OCH₃} = 2.8Hz, β-OCH₃)、3.47-3.78(5H, complex, ≈40



実施例1

【0016】

【化4】

*うのがよい。反応時間は数分から5時間位までで、特に反応20~30分でも、100%の収率が得られることもあり、20~30分でほぼ反応は達成される。ただし、糖の種類によっては、2~3日反応を続けた方がよい場合もある。

【0012】このような各反応試剤、反応要素の組み合わせで、本発明は実施され、所望のグリコシドを簡便に、高収率で製造することができる。また反応条件により、各反応産物グリコシド中のα体とβ体の比は変動する。

【0013】

【実施例】以下に参考例、実施例をもって本発明を更に詳細に説明するが、これらは一概様にすぎず、本発明はこれら実施例のみによって限定されるものではない。

(参考例1)

1. グルコース 1-アリン酸エステルの合成

【0014】

【化2】

※ $\alpha/\beta - H_2, H_4, H_5, H_{6a}, H_{6b}$ = 3.99(1H, t, J₃₋₂ = J₃₋₄ = 9.5Hz, α-H₃)、4.70(2H, s, d-PhCH₂-)、4.46, 4.60(2H, ABq, J = 12.0Hz, d-PhCH₂-)、4.48, 4.96(2H, ABq, J = 1.10Hz, d-PhCH₂-)、4.81, 4.84(2H, ABq, J = 10.7Hz, d-P_hCH₂-)、5.54(1H, dd, J₁₋₂ = 3.4Hz, J₁₋₃ = 8.2Hz, d-H₁)、7.10-7.46(20H, complex, Aromatic)

³¹P-NMR (CDCl₃, 109MHz)

δ = 141.13 (α-体)、142.18 (β-体)

$\alpha : \beta = 83 : 17$

2. グリコシリ化の実施例

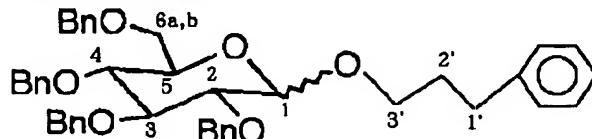
【0015】

【化3】

(ROH = C=Cc1ccccc1-CH2)3OH)

化合物3 (36.6mg, 0.058mmol) に窒素雰囲気下、無水ジクロロメタン1ml、粉細したモレキ

ユラーシープ4A、3-フェニルプロパノール(7.8 μ l, 0.058mmol)を加え、さらに三塩化ビスマス(18.3mg, 0.058mmol)を加えて、室温で20分間攪拌する。反応系に水を入れ、セライト濾過し、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネ*

55 (84%)

$\alpha : \beta = 20 : 80$ (HPLC), Rf値 0.55 (酢酸エチル:ヘキサン=1:5)

¹H-NMR (CDCl₃, 270MHz) δ = 1.98 (2H, m, H_{2'}, J_{2'-1'} = J_{2'-3'} = 8.2Hz)、2.71 (2H, m, H_{1'}, J_{1'-2'} = 8.2Hz)、3.46 (2H, m, H_{3'}, J_{2'-3'} = 8.2Hz)、3.56 (1H, dd, J_{6a-6b} = 9.8Hz, J_{6a-5} = 6.4Hz, β -H_{6a})、3.59 (1H, t, J₃₋₂, J₃₋₄ = 9.8Hz, β -H₃)、3.61 (1H, dd, J₂₋₁ = 7.6Hz, J₂₋₃ = 9.8Hz, β -H₂)、3.67 (1H, t, J₄₋₃ = J₄₋₅ = 9.8Hz, β -H₂)、3.67 (1H, t, J₄₋₃ = J₄₋₅ = 9.8Hz, β -H₄)、3.68 (1H, dd, J_{6b-5} = 9.8Hz, J_{6b-6} = 3.4Hz, β -H_{6b})、4.39 (1H, d, J₁₋₂ = 7.6Hz, β -H₁)、4.60, 4.53 (2H, ABq, J=1.2Hz, PhCH₂-)、4.78, 4.52 (2H, ABq, J=10.7Hz, PhCH₂-)、4.92, 4.74 (2H, ABq, J=11.0Hz, PhCH₂-)、4.98, 4.81 (2H, ABq, J=11.0Hz, PhCH₂-)、7.10-7.26 (20H, complex, Aromatic)

[\alpha]_D²⁵ + 11.5° (C=1.18 CHCl₃)

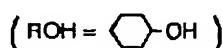
Calcd for C₄₃H₄₆O₆, C 78.39, H 7.04

Found C 78.68, H 7.03

実施例2

[0018]

[化6]



実験操作は実施例1に準ずる。

[0019] 試薬使用量 3-フェニルプロパノール (43.9 μ l, 0.3251mmol)

化合物3 (93.5mg 0.1478mmol)

*シウムで乾燥する。濃縮して得られる油状物を薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2)で精製することにより化合物5を得た。

[0017]

[化5]

I₂ (82.5mg 0.3251mmol)

エチルジイソプロピルアミン (61.8 μ l, 0.3547mmol)
収率 91% (Activator I₂)

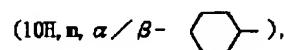
Rf値 0.52 (酢酸エチル:ヘキサン=1:5)

$\alpha : \beta = 81 : 19$ (HPLC)

¹H-NMR (CDCl₃, 270MHz) δ = 1.15-2.10

[0020]

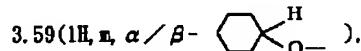
[化7]



3.60 (1H, dd, J₁₋₂ = 4.0Hz, J₂₋₃ = 9.5Hz, α -H₂)、

[0021]

[化8]



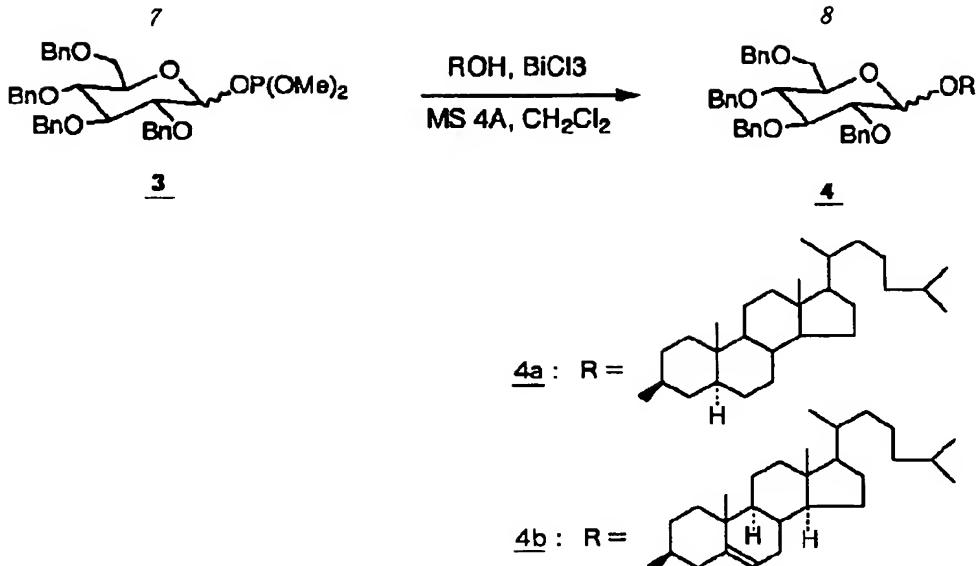
3.68 (1H, t, J₄₋₃ = J₄₋₅ = 9.5Hz, α -H₄)、3.66 (1H, m, α -H_{6a})、3.78 (1H, dd, J_{6b-5} = 10.4Hz, J_{6b-6} = 3.7Hz, α -H_{6b})、3.93 (1H, m, α -H_{6b})、4.05 (1H, t, J₃₋₄ = J₃₋₂ = 9.5Hz, α -H₅)、4.50, 4.66 (2H, ABq, J=12.0Hz, PhCH₂-)、4.52, 4.87 (2H, ABq, J=10.7Hz, PhCH₂-)、4.69, 4.79 (2H, ABq, J=12.0Hz, PhCH₂-)、4.85, 5.04 (2H, ABq, J=0.7Hz, PhCH₂-)、5.00 (1H, d, J₁₋₂ = 4.0Hz, α -H₁)、7.13-7.44 (20H, complex, Aromatic)

Calcd for C₄₀H₄₆O₆, C 77.14, H 7.44

Found C 76.89, H 7.52

[0022]

[化9]

実施例3 (ROH = 3 β -コレステノール)

実験操作は実施例1に準ずる。

【0023】

試薬使用量 化合物3 (44.7mg 0.07066mmol)

3 β -コレステノール (27.5mg, 0.07066mmol)BiCl₃ (22.3mg, 0.07066mmol)

4a 収率 7.9%

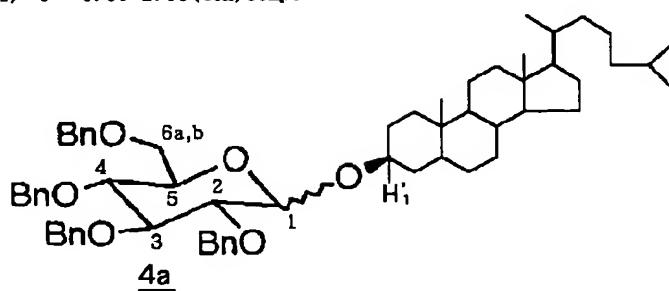
Rf値 0.73 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2)

 $\alpha : \beta = 1.7 : 8.3$ (HPLC)[α]_{26D} +26.9° (C=1.57 CHCl₃)¹H-NMR (CDCl₃, 270MHz) δ=0.56-2.05(46H, Compl *)

* ex, Cholestarol 骨格)、3.46(1H, t, J₃₋₂=J₃₋₄=8.9Hz, β -H₃)、3.46(1H, m, β -H₅)、3.56(1H, t, J₄₋₃=J₄₋₅=8.9Hz, β -H₄)、3.46(1H, dd, J₂₋₁=5.2Hz, H₂₋₃=8.9Hz, β -H₂)、3.66(1H, dd, J₆₋₅=10.7Hz, J₆₋₁=6.4Hz, β -H_{6a})、3.65(1H, m, H_{1'})、3.77(1H, m, J_{6b-1}=10.7Hz, β -H_{6b})、4.60(1H, d, J₁₋₂=5.2Hz, β -H₁)、4.52-5.01(8H, ABq, J=11.0Hz, PhCH₂-)、7.11-7.40(20H, complex, Aromatic)

【0024】

【化10】



実施例4 (ROH=コレステロール)

実験操作は実施例1に準ずる。

【0025】

試薬使用量 化合物3 (35.6mg 0.05623mmol)

)

コレステロール (21.7mg, 0.05623mmol)

BiCl₃ (17.7mg, 0.05623mmol)

4b 収率 7.2%

Rf値 0.71 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2)

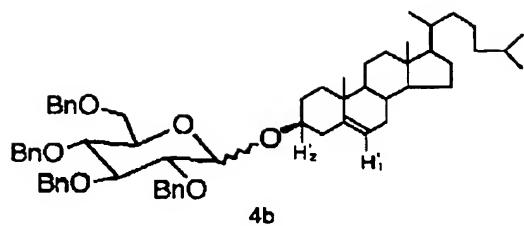
 $\alpha : \beta = 2.1 : 7.9$ (HPLC) (270MHz NMR)[α]_{27D} +12.4° (C=1.29, CHCl₃)¹H-NMR (CDCl₃, 270MHz) δ=0.65-2.50(42H, Compl)ex, Cholestarol 骨格)、3.45(1H, t, J₃₋₄=J₃₋₂=8.2Hz, β -H₃)、3.56(1H, t, J₄₋₃=J₄₋₅=8.2Hz, β -H₄)、z, β -H₅)、3.56(1H, t, J₄₋₃=J₄₋₅=8.2Hz, β -H₄)、 50

3.45(1H, m, β -H₅)、3.61(1H, m, β -H_{2'})、3.65(1H, dd, J_{6a-5}=4.9Hz, J_{6a-5}=8.9Hz, β -H_{6a})、3.64(1H, dd, J₂₋₁=6.7Hz, J₂₋₃=8.2Hz, β -H₂)、3.74(1H, m, J_{6b-1}=8.9Hz, β -H_{6b})、4.59(1H, d, J₁₋₂=6.7Hz, β -H₁)、4.49-5.01(8H, ABq, J=11.0Hz, PhCH₂-)、5.29(1H, m, α -H_{1'})、5.36(1H, m, β -H_{1'})、7.12-7.40(1H, complex, Aromatic)

【0026】

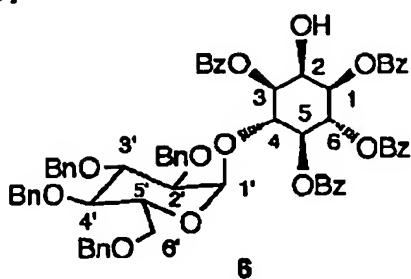
【化11】

9



¹³C-NMR (CDCl₃, 68MHz)
[0029]
[化13]

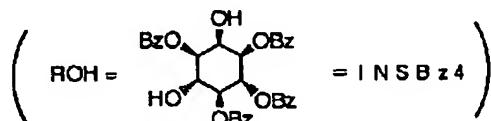
10



実施例5

[0027]

[化12]

方法a) 試薬使用量 I₂ (17.0mg, 0.06680mmol)INS Bz₄ (33.2mg, 0.05567mmol)

化合物3 (35.2mg, 0.05567mmol)

方法b) 試薬使用量 CH₃SO₂CF₃ (12.6μl, 0.1113mmol)INS Bz₄ (66.4mg, 0.1113mmol)

化合物3 (64.0mg, 0.1012mmol)

方法c) 試薬使用量 NIS (14.5mg, 0.06455mmol)

TfOH (0.57ml, 0.006455mmol)

INS Bz₄ (19.3mg, 0.03228mmol)

化合物3 (40.8mg, 0.06455mmol)

実施例5

実験操作は実施例1に準ずる。

[0028]

α体 R_f 値 0.29 (酢酸エチル:ヘキサン = 2:

5)

¹H-NMR (CDCl₃, 270MHz) δ 3.12 (1H, m, H_{6a})、3.25 (1H, dd, J_{1'-2'} = 3.4Hz, J_{2'-3'} = 9.8Hz, H_{2'})、3.47 (1H, m, H_{5'})、3.49 (1H, t, J_{4'-5'} = J_{4'-6'} = 9.8Hz, H_{4'})、3.78 (1H, m, H_{6b})、3.86 (1H, t, J_{3'-2'} = J_{3'-4'} = 9.8Hz, H_{3'})、3.88-4.78 (8H, complex, PhCH₂-)、4.63 (1H, t, J_{2'-1'} = J_{2'-3'} = 3.1Hz, H_{2'})、4.68 (1H, t, J_{6'-1'} = J_{6'-5'} = 9.5Hz, H_{2'})、4.88 (1H, d, J_{1'-2'} = 3.4Hz, H_{1'})、5.53 (1H, dd, J_{6'-1'} = 9.5Hz, J_{1'-2'} = 3.1Hz, H_{1'})、5.54 (1H, dd, J_{3'-4'} = 9.5Hz, J_{3'-2'} = 3.1Hz, H_{3'})、5.92 (1H, t, J_{5'-6'} = 9.5Hz, H_{5'})、6.36 (1H, t, J_{4'-5'} = J_{4'-6'} = 9.5Hz, H_{4'})、6.97-7.56 (32H, m, Aromatic)、7.83-8.08 (8H, m, Aromatic)

IR (CHCl₃) 3650, 1730, 1270, 1220, 1100, 1040,Calcd for C₆₈H₆₂O₁₅

C 72.97, H 5.68

Found C 72.59, H 5.58

INS Bz₄ (L/D, 87/13) の光学活性体より誘導した場合:

m. p. 163~169. 5°C (MeOH/ヘキサン)

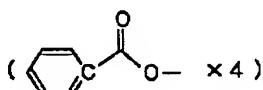
[α]²⁵ = +8.4° (C=1.4, CHCl₃)

50

[0033]

165.30, 165.40, 165.82

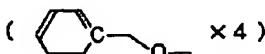
[0033]



132.81, 133.06, 133.24, 133.41

[0031]

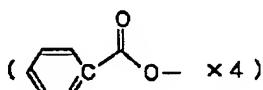
[化15]



137.93, 138.44, 138.55, 138.81

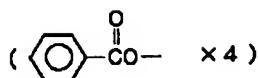
[0032]

[化16]



11

【化17】

実施例6 (R-OH=(CH₂)₃COH)

実験操作は実施例1に準ずる。

【0034】

試薬使用量 t-ブタノール (6.7μl, 0.07148mmol)

化合物3 (60.3mg, 0.09531mmol)

酸化亜鉛 (14.3mg, 0.1048mmol)

收率 99%

Rf値 0.65 (酢酸エチル:ヘキサン=1:3)

α:β=31:69 (HPLC)

¹H-NMR (CDCl₃, 270MHz) δ 1.26(9H, s, α-t-Bu, β-t-Bu)、1.32(9H, s, β-H₂)、3.41(1H, dd, J₂₋₁=7.9Hz, J₂₋₁=9.5Hz, β-H₂)、3.43(1H, m, β-H₅)、3.51(1H, dd, J₂₋₁=3.7Hz, J₂₋₃=9.5Hz, α-H₂)、3.52(1H, t, J₃₋₄=J₃₋₂=9.5Hz, β-H₃)、3.58-3.68(4H, complex, d-H₄, H_{6a}, H_{6b})、3.69(1H, dd, J_{6a-6}=2.4Hz, J_{6a-6}=10.4Hz, α-H_{6a})、3.74(1H, dd, J_{6a-6}=4.3Hz, J_{6a-6}=10.4Hz, α-H_{6b})、3.96(1H, dd, dd, J₅₋₄=9.5Hz, J_{5-6a}=2.4Hz, J_{5-6b}=4.3Hz, α-H₅)、3.99(1H, t, J₃₋₄=J₃₋₂=9.5Hz, α-H₃)、4.56(1H, d, J₁₋₂=7.9Hz, β-H₁)、5.12(1H, d, J₁₋₂=3.7Hz, α-H₁)、4.40-4.48(8H, complex, PhCH₂-)、7.18-7.35(20H, complex, Aromatic)

実施例7 (R-OH=Methyl 2,3,6-tri-O-benzyl-d-D-glucopyranoside)

実験操作は実施例1に準ずる。

【0035】

試薬使用量 化合物3 (44.5mg, 0.07033mmol)

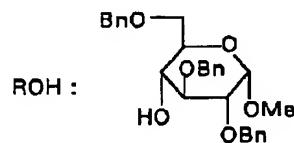
R-OH (16.3mg, 0.03517mmol)

塩化亜鉛 (10.5mg, 0.07736mmol)

過塩素酸銀 (32.1mg, 0.1547mmol)

【0036】

【化18】



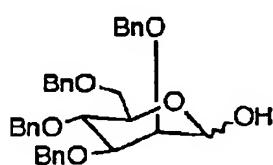
10

20

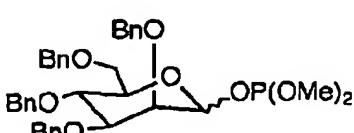
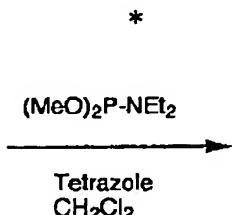
30

40

*



7



8

操作法 化合物7 (2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-d-マンノース) (50μg, 92.5μmol) に窒素雰囲気下 50

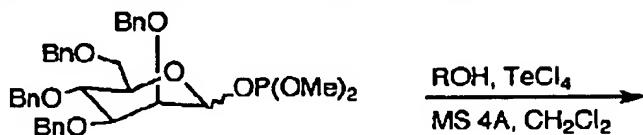
に、無水ジクロロメタン1.5mLを加え、攪拌させながらテトラゾール (9.7mg, 138.7mmol)、ジメチルホス

13

ホロアミダイト (19.2 μ l, 120.2 μ mol) の順に加え、室温で1時間攪拌させる。その後ジエチルエーテルと水で分液し、有機層を無水 $MgSO_4$ で乾燥させ、ろ過し、濃縮することにより、油状物質 8 を定量的に得る。分離する場合は、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル (2.5g)、溶離溶媒-酢酸エチル:ヘキサン = 1:9, トリエチルアミン 5%) で精製する。

【0041】 8 R_f 値 0.75 (酢酸エチル:ヘキサン = 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 270MHz) 3.4 (3H, d, J_{1-0CH₃} = 10.10 Hz, α -OCH₃) , 3.44 (3H, d, J_{1-0CH₃} = 11Hz, α -OCH₃ *

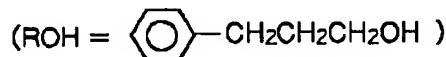


8

実施例 9

【0043】

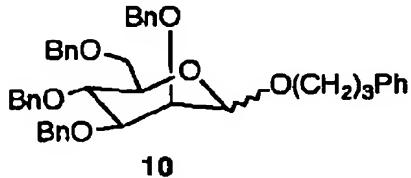
【化23】



化合物 8 (96mg, 151.8mmol) に窒素雰囲気下、無水ジクロロメタン 1.5m^l を加える。次に粉細したモレキュラーシーブ 4A をスパチュラ 1杯 (約100mg) を入れる。攪拌させながら 3-フェニルプロパノール (41 μ l, 30.3.6 μ mol) を加え、さらに 4 塩化テルル (81.8mg, 30.3.6 μ mol) を加え、室温で 30 分間攪拌する。反応終了後、反応系に水を入れ、セライトろ過し、酢酸エチルで抽出する。有機層を無水 $MgSO_4$ で乾燥し、濃縮する。得られた油状物質を薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 1:2) で精製することにより化合物 3 を (81.8mg) 得た。

【0044】

【化24】



10

9 81.8mg (82%) ← 2 を基準 (カラム通さず)

α : β = 97:3 (HPLC)

$[\alpha]^{24}_{D} + 17.4^{\circ}$ (C = 0.92, CHCl₃)

R_f 値 0.8 (酢酸エチル:ヘキサン = 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 270MHz) 1.8 (2H, m, H₂'), 2.6 (2H, m, H₃'), 3.35 (1H, m, H₅) , 3.7 (5H, complex, H₂, H₄, H₆, H₁'), 3.9 (1H, dd, J_{6'-6} = 2.9Hz, J_{6'-5} = 9.3Hz, H₆'), 3.95 (1H, t, J_{3',4} = 9.3Hz, H₃) , 4.58, 4.87 (2H, AB

14

*₃) , 3.5-4.1 (6H+12H, complex, β -OCH₃, α -H₂, H₃, H₄, H₅, H₆) , 4.48-5.0 (16H+1H, complex, ph-CH₃-, β -H₁) , 5.53 (1H, dd, J₁₋₂ = 1.83Hz, J₁₋₃ = 7.93Hz, α -H₁) , 7.3 (40H, m, Aromatic)

³¹P-NMR (CDCl₃)

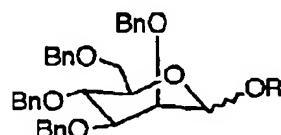
141.2 (β -体) 140.98 (α -体)

α : β = 86:14

2. グリコシリ化の実施例

【0042】

【化22】



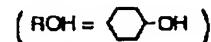
9

q, J = 10.75Hz, α -phCH₂-) , 4.53, 4.63 (2H, ABq, J = 12.21Hz, α -phCH₂-) , 4.64 (2H, s, α -phCH₂-) , 4.7, 4.75 (2H, ABq, J = 11.4Hz, α -phCH₂-) , 4.83 (1H, d, J₁₋₂ = 1.83Hz, H₁)

実施例 10

【0045】

【化25】



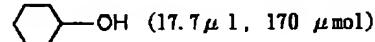
実験操作は実施例 9 に準ずる。

【0046】

試薬使用量 化合物 8 (89.8mg, 142 μ mol)

【0047】

【化26】



TeCl₄ (76.5mg, 284 μ mol)

化合物 9 収量 68.4mg (75%) ← 2 を基準 (カラム通した)

R_f 値 0.8 (酢酸エチル:ヘキサン = 1:1)

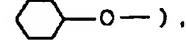
$[\alpha]^{25}_{D} + 23.4^{\circ}$ (C = 0.97, CHCl₃)

α : β = 約 90:10 (¹³C-NMR より)

40 ¹H-NMR (CDCl₃, 270MHz) 1.1-1.9 (10H, complex,

【0048】

【化27】



3.5-4.05 (7H, complex, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆) , 4.52, 4.9 (2H, ABq, J = 10.68Hz, α -phCH₂-) , 4.55, 4.68 (2H, ABq, J = 12.21Hz, α -phCH₂-) , 4.65 (2H, s, α -phCH₂-) , 4.71, 4.8 (2H, ABq, J = 12.5Hz, α -phCH₂-) , 5.0 (1H, d, J₁₋₂ = 1.84Hz, α -H₁) , 7.3 (20H, m, Aromatic)

50 ¹³C-NMR

15

95. 54 (α -C₁)実施例11 (R-OH = β -cholestanol)

実験操作は実施例9に準ずる。

【0049】

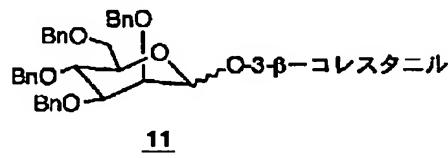
試薬使用量 化合物8 (51mg, 80.6 μ mol) β -cholestanol (37.6mg, 97 μ mol)Tec14 (43.4mg, 161.2 μ mol)化合物9 収量 53mg (71%) \leftarrow 2を基準 (カラム通した)

Rf値 0.6 (酢酸エチル:ヘキサン=1:3)

 α : β = 90:10 (HPLC)¹H-NMR (CDCl₃, 270MHz) 0.5-2.0 (46H, complex, cholestanol骨格)、3.45-4.0 (7H, complex, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆, H_{1'})、4.49, 4.86 (2H, ABq, J = 10.68Hz, α -phCH₂-)、4.52, 4.65 (2H, ABq, J = 11.9Hz, α -phCH₂-)、4.62 (2H, s, α -phCH₂-)、4.69, 4.87 (2H, ABq, J = 12.5Hz, α -phCH₂-)、5.0 (1H, d, J₁₋₂ = 1.53Hz, α -H₁)、7.3 (20H, m, Aromatic)¹³C-NMR95.78 (α -C₁)

【0050】

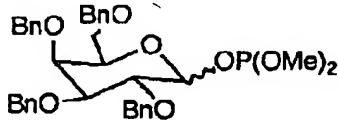
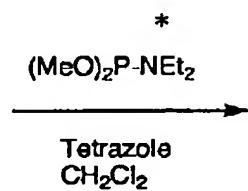
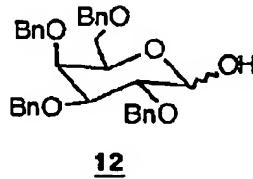
【化28】



実施例12

【0051】

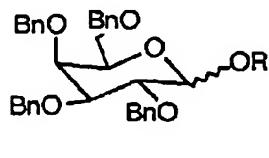
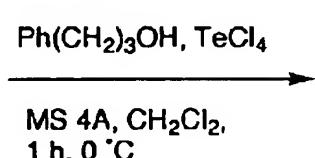
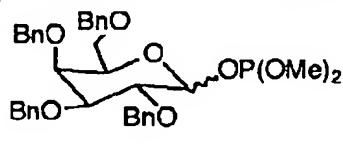
【化29】

(R-OH = $\begin{array}{c} + \\ | \\ -OH \end{array}$)

実験操作はマンノースの場合と同じ

使用試薬 化合物12 (40mg, 74 μ mol) $(CH_3O)_2PNEt_2$ (17.7 μ l, 111 μ mol)テトラゾール (7.8mg, 111 μ mol)

化合物13 Rf値 0.75 (酢酸エチル:ヘキサン)



実施例13

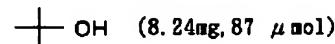
*実験操作は実施例9に準ずる。

【0052】

試薬使用量 化合物8 (46mg, 73 μ mol)

【0053】

【化30】

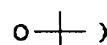
Tec14 (19.7mg, 73 μ mol)化合物9 収量 30mg (67%) \leftarrow 2を基準 (カラム通した)

Rf値 0.55 (酢酸エチル:ヘキサン=1:3)

 α : β = 75:25 (¹H-NMR)¹H-NMR (CDCl₃, 270MHz) 1.15 (9H, s, α -)

【0054】

【化31】

1.3 (9H, s, β -)

【0055】

【化32】

3.4-4.1 (12H, complex, α & β -H₂, H₃, H₄, H₅, H₆)、4.4-5.06 (16H+1H, complex, ph-CH₃-, β -H₁)、5.13 (1H, d, J₁₋₂ = 1.83, α -H₁)、7.3 (40H, m, Aromatic)

(参考例3)

1. ガラクトース 1-アリシン酸エステルの合成

【0056】

【化33】

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

30

*

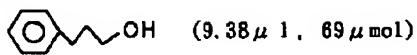
30

17

使用試薬 化合物13 (43.9mg, 69μmol)

【0058】

【化35】

T e C l₄ (18.6μl, 69μmol)化合物14 37.4mg (82%) ←ホスファイト基

準(精製したもの)

α : β = 19 : 81 (HPLC)

* R_f 値 0.8 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1)

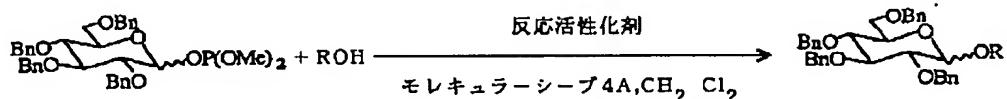
¹H-NMR (CDCl₃, 270MHz) 1.95(2H, m, H_{3'}), 2.75(2H, m, H_{3'}), 3.5-3.65(5H, m), 3.85-4.05(3H, m), 4.38(1H, d, J₁₋₂=7.93Hz, β-H₁), 4.44-5.0(9H, m, ph-CH₂-), 7.3(25H, m, Aromatic),

上記の実施例および他の実施例の結果をまとめて、糖の種類別に表1, 2, 3に示す。

【0059】

* 【表1】

表 1 グルコースのジメチルホスファイトを用いるグリコシドの製造法



(1) ROH = 3-フェニルプロパノール

ROHの当量 (eq.)	反応活性化剤	温度	時間 (min)	収率 (%)	反応産物の比 α/β	備考
1.1	MeOTf (4.4)	r.t.	20	87	43/57	EDA
1.0	NIS (1.0) / TfOH (0.1)	r.t.	20	86	55/45	
1.0	NIS (1.0) / TfOH (0.1)	-68°C	20	82	13/87	
1.0	NIS (1.0) / TfOH (0.1)	r.t.	20	75	76/24	Et ₂ O
1.0	NIS (1.0) / TfOH (0.1)	r.t.	20	91	66/34	Toluene
1.0	NIS (1.0) / TfOH (0.1)	r.t.	20	64	25/75	CH ₃ CN
1.1	CuCl ₂ (1.1)	r.t.	20	80	58/42	
1.1	C(OTf) ₂ (1.1)	r.t.	20	89	58/42	
1.0	SbCl ₃ (1.0)	r.t.	20	83	40/60	
2.2	I ₂ (2.2)	r.t.	20	92	81/19	EDA
0.75	ZnCl ₂ (1.1)	r.t.	20	100	25/75	
[0.75]	ZnCl ₂ (1.1)	r.t.	20	100	35/65	(EtO) ₂ P
1.0	ZnCl ₂ (1.0)	r.t.	20	88	20/80	
1.0	ZnCl ₂ (1.0) / AgClO ₄ (2.0)	r.t.	20	92	52/48	
1.0	ZnBr ₂ (1.0)	r.t.	20	80	32/68	
1.0	ZnI ₂ (1.0)	r.t.	20	71	30/70	
1.0	BiCl ₃ (1.0)	r.t.	20	84	20/80	
1.0	BiCl ₃ (1.0)	-69°C	20	53	25/75	
1.0	BiCl ₃ (1.0) / AgClO ₄ (2.0)	r.t.	20	93	53/47	
1.0	BiCl ₃ (1.0) / AgClO ₄ (2.0)	-68°C	20	56	26/74	
1.0	BiCl ₃ (1.0) / AgClO ₄ (2.0)	r.t.	20	88	57/43	THF
1.0	BiCl ₃ (1.0) / AgClO ₄ (2.0)	r.t.	20	68	69/31	Et ₂ O
1.0	BiCl ₃ (1.0) / AgClO ₄ (2.0)	r.t.	20	78	58/42	トルエン
1.0	BiBr ₃ (1.0)	r.t.	20	67	17/83	

(2) ROH = シクロヘキサノール

1.1	MeOTf (1.1)	r.t.	20	87	50/50	K ₂ CO ₃
1.0	NIS (1.0) / TfOH (0.1)	1.0°C	20	85	57/43	
0.75	ZnCl ₂ (1.1)	r.t.	20	100	22/78	
1.2	BiCl ₃ (1.0)	r.t.	20	78	24/76	
2.2	I ₂ (2.2)	r.t.	20	91	81/19	EDA

【0060】

【表2】

表1の統一

(3) ROH = t-ブチルアルコール

ROHの当量 (eq.)	反応活性化剤	温度	時間 (min)	収率 (%)	反応産物の比	備考
0.75	ZnCl ₂ (1.1)	r.t.	20	99	31/69	
0.75	ZnCl ₂ (1.0) / AgClO ₄ (2.2)	r.t.	20	100	75/25	Et ₂ O

* HPLC により決定した。

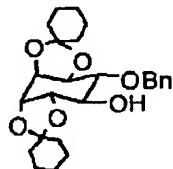
(4) ROH = 3 β -コレステノール

0.75	ZnCl ₂ (1.1)	r.t.	20	86	22/78	
0.75	ZnCl ₂ (1.0) / AgClO ₄ (2.2)	r.t.	20	95	42/58	
0.75	ZnCl ₂ (1.0) / AgClO ₄ (0.5)	r.t.	20	98	44/56	
0.75	ZnCl ₂ (1.0) / AgClO ₄ (2.2)	r.t.	1.5h	100	43/57	
0.75	ZnCl ₂ (1.0) / AgClO ₄ (2.0)	r.t.	4.0h	94	84/16	Et ₂ O
1.0	BiCl ₃ (1.0)	r.t.	3.5h	79	17/83	

(5) ROH = コレステロール

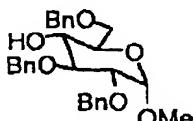
0.75	ZnCl ₂ (1.1)	r.t.	20	89	25/75	
1.0	BiCl ₃ (1.0)	r.t.	1.0h	72	21/79	

(6) ROH =



0.5	ZnCl ₂ (1.1)	r.t.	20	89	37/63	
-----	-------------------------	------	----	----	-------	--

(7) ROH =

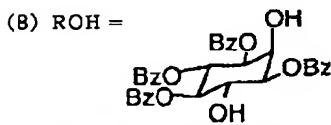


0.5	MeOTf (1.1)	r.t.	20	60	68/32	EDA
0.75	ZnCl ₂ (1.1) / AgClO ₄ (2.2)	r.t.	20	81	69/31	
[0.75	ZnCl ₂ (1.1) / AgClO ₄ (2.2)	r.t.	3h	88	65/35]	(EtO) ₂ P
0.75	ZnCl ₂ (1.1) / AgClO ₄ (0.4)	r.t.	3h	86	66/34	

【0061】

* * 【表3】

表1の統一



ROHの当量 (eq.)	反応活性化剤	温度	時間 (min)	収率 (%)	反応産物の比	備考
1.1	MeOTf (1.1)	r.t.	20 ??	60	(α) & 2 (β)	
0.5	NIS (1.0) / TfOH (0.1)	r.t.	20	76	(α) & 14 (β)	

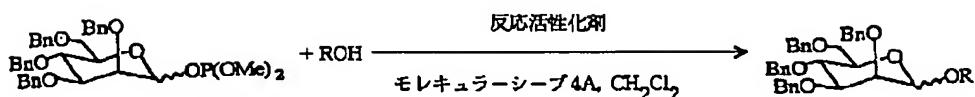
【0062】

【表4】

21

22

表 2 マンノースのジメチルホスファイトを用いるグリコシドの製造法



ROH の当量	反応活性化剤 (eq.)	温度	時間 (min)	収率 (%)	反応産物の比 α/β
Ph (CH_2) ₃ OH (1.2)	ZnCl ₂ (1.2)	r.t.	20	83	51/49
(1.0)	Cu(OTf) ₂ (1.0)	r.t.	30	80	62/38
(2.0)	TeCl ₄ (1.2)	r.t.	30	91	97/3
 Cyclohexanol					
(1.2)	ZnCl ₂ (1.2)	r.t.	20	83	40/60
(1.2)	TeCl ₄ (2.0)	r.t.	30	75	90/10
 t - BuOH					
(1.2)	TeCl ₄ (1.2)	r.t.	30	80	89/11
 3β - Cholestanol					
(1.5)	TeCl ₄ (1.2)	r.t.	30	82	98/2
(0.75)	ZnCl ₂ (1.2) / AgClO ₄ (2.4)	r.t.	1h	75	100/0

【0063】

表 3 ガラクトースのジメチルホスファイトを用いるグリコシドの製造法

ROH の当量	反応活性化剤 (eq.)	温度	時間 (min)	収率 (%)	反応産物の比 α/β
Ph (CH_2) ₃ OH (1.2)	ZnCl ₂ (1.1)	r.t.	20	70	26/74
(1.0)	TeCl ₄ (1.0)	0 °C	1.0h	82	19/81
 Cyclohexanol					
(1.2)	ZnCl ₂ (1.1)	r.t.	20	77	18/82

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 5 識別記号 庁内整理番号 F I 技術表示箇所
C 07 J 9/00 9051-4 C